

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

PCT/EP2004/013857

64.03.05



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 10 2004 010 424.7

Anmeldetag: 01. März 2004

Anmelder/Inhaber: Julius-Maximilians-Universität Würzburg,
97070 Würzburg/DE

Bezeichnung: Elektroden aus Kohlefaser für Anwendungen mit
Magnetresonanztomographie

IPC: A 61 N, A 61 B

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 1. Februar 2005
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Stanzschlo



Zusammenfassung

Metallische Elektroden führen bei Verwendung von Magnetresonanztomographie (MRT) als bildgebendes Verfahren zu thermischen Verletzungen des umliegenden Gewebes und zu Artefakten in den Bildern. Das Tragen von implantierbaren Stimulatoren stellt somit eine absolute Kontraindikation für die MRT-Bildgebung dar. Auch bei elektrophysiologischen Untersuchungen und Therapien sind die simultane Darstellung des Behandlungsgebietes und die Therapiekontrolle mit MRT aus diesen Gründen nicht möglich.

Durch die Erfindung können Patienten mit implantierten Stimulatoren durch den Einsatz von Kohlefaserelektroden statt Metallelektroden die diagnostischen Möglichkeiten mittels Magnetresonanztomografie benutzen.

Durch die Verwendung von Kohlefaser als Material für Elektroden bei elektrophysiologischen Untersuchungen und Therapien am Herzen kann die Behandlung mit MRT als Bildgebung kombiniert werden.

Elektroden aus Kohlefaser für Anwendungen mit Magnetresonanztomographie

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf die Verwendung von Kohlefaserkabel als Elektroden für diagnostische und therapeutische Verfahren in der Medizin, um diese mit Magnetresonanztomographie (MRT) als bildgebende Technik zu kombinieren.

Auf dem Gebiet der Medizin wurden in den letzten Jahren Kohlefaserkabel zum Einsatz als Elektroden für EKG bzw. EEG entwickelt und werden routinemäßig verwendet (11-12).

Magnetresonanztomographie oder Kernspintomographie ist ein modernes Verfahren, das detailgenaue Schnittbilder des menschlichen Körpers ohne Einsatz von Röntgenstrahlen liefert. Während der Untersuchung liegt der Patient in einem starken Magnetfeld (je nach Gerät üblicherweise 0,5-1,5 Tesla), das etwa der 15.000-45.000-fachen der Erdanziehung entspricht. In der Regel werden 4-6 Einzelmessungen (Sequenzen) bei einer Untersuchung aufgenommen. Zur Bildaufnahme werden Hochfrequenzimpulse eingestrahlt, den Ausschluß bestimmter Anwendungsgebiete bedingen.

In der Medizin wird MRT hauptsächlich zur Feststellung von Diagnosen verwendet. Haupteinsatzgebiet sind Erkrankungen im Gehirn, im Rückenmark, an Gelenken, Knochen. Untersucht werden kann weiches Gewebe wie innere Organe, Knorpel und Sehnen, neuerdings können mit sogar Arterien und die Funktion von Organen z. B. das schlagende Herz, beobachtet werden. Dadurch eröffnen sich neue Anwendungsgebiete. Auch Ablagerungen in einzelnen Blutgefäßen lassen sich mit MRT abbilden, allerdings muss zuvor ein Kontrastmittel über die Armvene verabreicht werden.

Jährlich werden in den Vereinigten Staaten ca. 80.000 Herzschrittmacher oder Defibrillatoren implantiert, ca. 40.000 in Deutschland. Diese Patienten können nicht mit der Magnetresonanztomographie untersucht werden, da das Tragen eines implantierbaren Stimulators, darunter fallen Herzschrittmacher oder Defibrillatoren, als absolute Kontraindikation für die MRT-Bildgebung, insbesondere der kardialen Kernspintomografie betrachtet wird. Bei Verwendung von metallischen Schrittmacherkabeln werden durch die bei der MRT auftretenden Magnetfelder Ströme induziert, welche zur Erhitzung des Kabels und damit zu thermischen Verletzungen des umliegenden Gewebes (Blutgefäße, Myokard) und zur Beschädigung des Schrittmacher-Aggregates führen können (1). MRT-induzierte Erhitzung ist auch als ein möglicher Zwischenfall bei Patienten mit biologischen Implantaten bekannt, wenn diese aus metallischem Material bestehen (2-4). Es ist nachgewiesen, daß die

thermischen Effekte, die als Folge des Gradienten-Switching während der MRT-Untersuchung auftreten, zu vernachlässigen sind (5-6).

In der Kardiologie werden bei elektrophysiologischen Untersuchungen zur Diagnose und auch zur Therapie von Herzerkrankungen, z.B. Herzrhythmusstörungen wie Vorhofflimmern, Elektroden aus Metall oder mit metallischen Bestandteilen eingesetzt. Man bestimmt mit Hilfe von Elektroden die Ströme in den einzelnen Ästen der Leitungsbahnen im Herzen. Ein Teil der Rhythmusstörungen, vorzugsweise atriale Tachyarrhythmien, sind behandelbar durch Abgabe von hochfrequenten Strömen mittels Elektroden direkt am Ort der Erkrankung. Hierbei werden unerwünschte, Arrhythmien erzeugende Gewebepartien mittels aus Hochfrequenzstrom generierter Hitze verödet. Generell müssen Elektroden bei dieser Anwendung zwei Voraussetzungen erfüllen: zum einen sollten man mit ihnen Herzströme messen können, zum anderen sollten sie Hochfrequenzströme abgeben können. Die räumlichen Orientierung und Kontrolle der Behandlung wird heute üblicherweise durch den Einsatz einer herkömmlichen Röntgenanlage sichtbar gemacht. Die Kombination von Elektrophysiologie mit Röntgen als bildgebendes Verfahren hat drei entscheidende Nachteile: zum einen entsteht eine Strahlenbelastung beim Patienten und Operateur und zum zweiten ist keine räumliche Bildwiedergabe möglich, da mit einer konventionellen Röntgenanlage keine dreidimensionalen Aufnahmen (3-D Bilder) gemacht werden können und zum dritten ist weiches Gewebe nur unbefriedigend darstellbar. Eine weitaus bessere Kombination ist es, elektrophysiologische Untersuchungen am Herzen mit MRT als bildgebendes Verfahren zu kontrollieren, was sich aber momentan aufgrund der verwendeten Metallelektroden ausschließt.

Bei Verwendung von metallischen Elektroden werden durch die bei der Magnetresonanztomographie auftretenden Magnetfelder Ströme induziert, welche zur Erhitzung der Elektroden und damit zu thermischen Verletzungen des umgebenden biologischen Materials führen. Ein weiteres Problem besteht darin, daß Metall in der MRT zu störenden Artefakten in den Bildern führt.

Die Erhitzung eines metallischen Kabels bei implantierbaren Stimulatoren als Folge der Hochfrequenzfeld-Einstrahlung, welche bei MRT-Untersuchungen benutzt wird, entsteht, weil das Kabel wie eine Antenne wirkt. Die maximale Leistungsaufnahme erfolgt bei Kabellängen, die ein Vielfaches einer Wellenlänge von $\lambda/2$ betragen. Diese Bedingung ist erfüllt bei 1.5 Tesla Magnetfeld und den üblichen Kabellängen der Stimulatoren. Die als

Antenne fungierenden Stimulatorenkabel können somit Energie einfangen, welche dann an Gewebe durch Erhitzung weitergegeben wird.

Die maximale Hochfrequenz-induzierte Erhitzung tritt an der Grenze von Elektrode zum Gewebe auf. Das ist das Gebiet zwischen Endokard und Myokard, nahe der Elektroden-
5 Spitze, welches ein spezielles Risiko des thermischen Schadens beinhaltet. Dies würde bei z.B. im Falle eines Herzschrittmachers zu einer Verschlechterung der Schrittmacherschwelle (erhöhter Übergangswiderstand wegen Narbenbildung) oder zur atrialen oder ventrikulären Perforation führen.

Erhitzung kann auch dann auftreten, wenn die metallischen Leiter in einer Schlaufe oder
10 Schlinge konfiguriert sind (7). Diese "conducting loops" erzeugen eine hohe Stromdichte bei niedrigem Widerstand metallischer, leitender Materialien (8).

Die Schrittmacherkabel (Leitungsdrähte) können sich also wie Dipol-Antennen verhalten und die elektrische Komponente des Hochfrequenz (HF)-Feldes (9) aufnehmen.

Auch bei elektrophysiologischen Untersuchungen, d.h. Einführen von metallischen
15 Elektroden in das Herz über Venen und Arterien und anschließender Stimulation und/oder Verödung kleiner Bereiche innerhalb der Vorhöfe (Hochfrequenzkatheterablation oder Ablation des AV-Knotens) kann der Einsatz von MRT als bildgebendes Verfahren parallel zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen aus oben genannten Gründen nicht angewendet werden.

20 Dazu kommt, daß die Wirkung der vorgenommenen Behandlung kann nicht im Bild verfolgt werden, da die metallischen Spitzen der Elektroden den Blick auf das Behandlungsgebiet verhindern.

Lösung

25 Bei Verwendung von Kohlefaser als Elektrodenmaterial statt Metall werden die unerwünschten Eigenschaften metallischer Leiter aufgrund der verminderten elektrischen Leitfähigkeit vermieden (10). Die durch die Verwendung von metallischen, leitenden Materialien auftretenden und der MRT entgegenstehenden Suszeptibilitätsartefakte werden beim Einsatz von Kohlefaserkabel entscheidend minimiert. So entspricht die Suszeptibilität
30 von Kohlefaser nahezu der von Wasser. Dies wurde bereits beim Einsatz von Kohlefaserkabeln als EKG bzw. EEG Elektroden gezeigt (11-12).

Im Gegensatz zu Metallelektroden haben Kohlefaserelektroden eine sehr komplexe Struktur, die auch nach Bedarf modifiziert werden kann. Dadurch wird die Resonanzbedingung erschwert, der Strom fließt also nicht homogen wie bei einem metallischen Leiter, sondern im „Zickzack“.

5

Ein Ziel der Erfindung ist es, Patienten mit implantierten Stimulatoren durch die Verwendung von Kohlefaserelektroden die diagnostischen Möglichkeiten der Magnetresonanztomografie zu eröffnen. Dies ist vor allem deshalb von Interesse, weil sich die kardiale Kernspintomografie innerhalb der nächsten 5 Jahre zum wichtigsten bildgebenden
10 diagnostischem Verfahren entwickeln wird. Mit der Erfindung stehen diesen Patienten auch Untersuchungen mit MRT zur Verfügung.

15

In der Kardiologie werden bei elektrophysiologischen Untersuchungen zur Diagnose und auch chirurgischen Therapie von Herzerkrankungen, z.B. Herzrhythmusstörungen wie Vorhof-Flimmern, üblicherweise Elektroden verwendet. Eine Kombination mit MRT als bildgebendes Verfahren ist dann möglich, wenn diese Elektroden aus Kohlefaser bestehen, da diese keine Schäden am umgebenden Gewebe verursachen. Bei der Therapie von Rhythmusstörungen (Hochfrequenz-Katheterablation), vorzugsweise bei atrialen Tachyarrhythmien, ist die Abgabe von hochfrequenten Strömen mittels Elektroden direkt am
20 Ort der Erkrankung nötig. Dabei ist die anatomische Orientierung und die Kontrolle der Behandlung innerhalb des Herzens mit MRT-Bildgebung aufgrund der exzellenten räumlichen Darstellung und der weitaus exakteren Darstellung von weichem Gewebe im Vergleich zu Röntgenaufnahmen wesentlich besser. Wichtig für Kombination Elektrophysiologie mit MRT ist, dass die verwendeten Elektroden die Bildgebung nicht
25 stören, was durch die Verwendung von Kohlefaser als Material sicher gestellt wird.

30

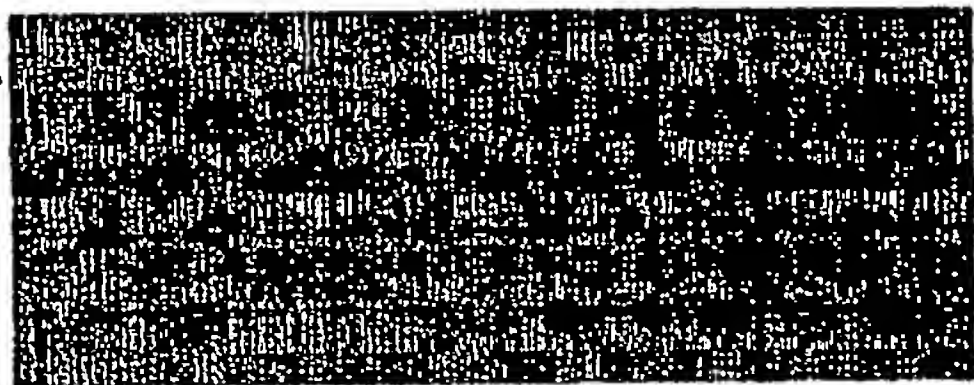
Damit ergibt sich ein weiteres Ziel der Erfindung, die Verwendung von Kohlefaserkabel als Elektroden bei der Anwendung elektrophysiologischer Untersuchungen und Therapien. Die Kombination MRT- Elektrophysiologie wird durch die Erfindung realisierbar.

30

1. Anwendungsbeispiel: Kohlefaserelektrode als Schrittmacher-Elektrode

Im Tierversuch wurde bei Wistar Ratten das Herz mit einem Schrittmacher stimuliert. Dem Tier wurde statt der üblichen metallischen Kabel Kohlefaserkabel implantiert und mit kardialer MRT-Bildgebung kombiniert. Hierzu wurde die Spitze der Kohlefaserelektrode epikardial fixiert. Das Kabel wurde durch die Thoraxwand geleitet und mittels Verlängerung an einen externen Schrittmacher angeschlossen. Die Bildgebung erfolgte einmal ohne und dann mit laufender Stimulation (Abbildung 1 und 2) mittels Herzschrittmacher. Es war möglich, das Herz während laufender MRT-Bildgebung mit üblichen Schrittmacher-Parametern zu stimulieren. Es traten keine Bildartefakte auf. Bei der Autopsie fand sich kein Hinweis auf thermische Verletzungen.

Abbildung 1: systolisches Bild

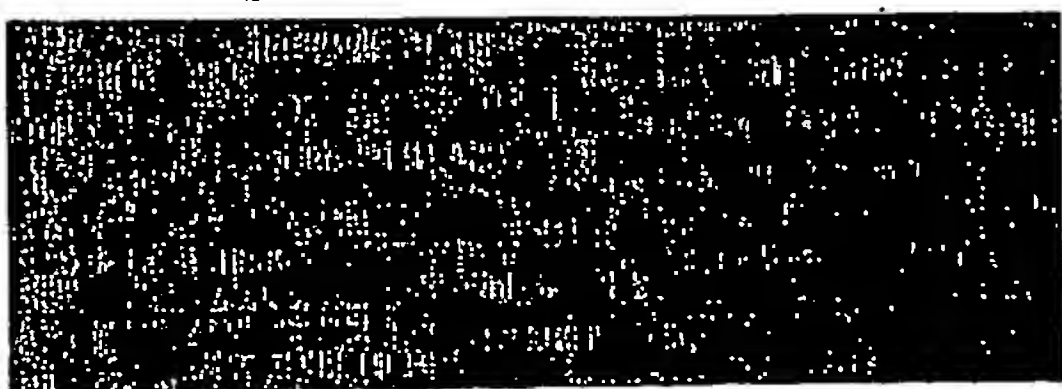


EKG: Stimulation an



MR-Bildgebung: Stimulation an

Abbildung 2: diastolisches Bild



EKG: Stimulation an



MR: Stimulation an (kein Signalverlust)

2. Anwendungsbeispiel: Kohlefaserelektroden in der MRT-Elektrophysiologie

Der Einsatz von MRT-tauglichen Elektroden aus Kohlefaser für elektrophysiologische Anwendungen in der Kardiologie wurde am Schweineherz gezeigt. Bei Untersuchungen wie Messung der Herzströme und auch bei anschließender Interventionstherapie von Herzrhythmusstörungen (Hochfrequenz-Katheterablation) wurde im Tiermodell für Kohlefaserelektroden nachgewiesen, daß sie erstens Hochfrequenzstrom abgeben können und somit Leitungsbahnen verödet werden können und zweitens die MRT-Bildgebung nicht stören (Abbildung 3-7).

10 LITERATUR

1. Bhachu DS, Kanal E. Implantable pulse generators (pacemakers) and electrodes: safety in the magnetic resonance imaging scanner environment. *J Magn Reson Imaging*. 2000 Jul;12(1):201-4.
2. P.L. Davis, L. Crooks, M. Arakawa, R. McRee, L. Kaufmann, AR Margulis, Potential hazards in NMR imaging: heating effects of changing magnetic fields on small metallic implants. *Am J Roentgenol* 137 (1981), pp. 857-860.
3. P.L. Davis, C. Shang, L. Talagala, A.W. Pasculle, Magnetic Resonance Imaging can cause focal heating in a nonuniform phantom. *IEEE Trans Biomed Eng* 40 (1993), p.p. 1324-1327.
4. F.G. Shellock, E. Kanal, Magnetic Resonance: bioeffects, safety, and patient management. *Lipincott-Raven, NY* (1997), pp. 157-170.
5. R. Buchli, P. Boesiger, D. Meier, Heating effects of metallic implants by MRI examination. *Magn Reson Med* 7 (1988), pp. 255-261.
6. E. Kanal, F.G. Shellock, L. Talagala, Safety considerations in MR imaging. *Radiology* 176 (1990), pp. 593-606.
7. F.G. Shellock, Pocket guide to MR procedures and metallic implants: update 1998. *Lipincott-Raven, NY* (1998), pp. 40-50.
8. L. Lemieux, P.J. Allen, F. Franconi, M.R. Symms, D.R. Fish, Recording of EEG during fMRI experiments: patient safety. *Magn Reson Med* 38 (1997), pp. 943-952.

9. M.B. Hofman, C.C. deCock, J.C. van der Linden, Transesophageal cardiac pacing during magnetic resonance imaging: feasibility and safety considerations. *Magn Reson Med* 35 (1996), pp. 413-422.

5 10. J.R. Reichenbach, S. Wurdinger, S.O.R. Pfeiderer, W.A. Kaiser, Comparison of artifacts produced from carbon fiber and titanium alloy needles at 1.5 T MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 11 (2000), pp. 69-74.

11. R.E. Wendt, R. Rokey, G.W. Vick and D.L. Johnston, Electrocardiographic gating and monitoring in NMR imaging. *Magn Reson Imaging* 6 (1988), pp. 89-95.

10 12. M.L. Gyngell, T. Back, M. Hoehn-Berlage, K. Kohno and K.A. Hossmann, Transient cell depolarization after permanent middle cerebral artery occlusion: An observation by diffusion-weighted MRI and localized ¹H-MRS. *Magn Reson Med* 31 (1994), pp. 337-341.

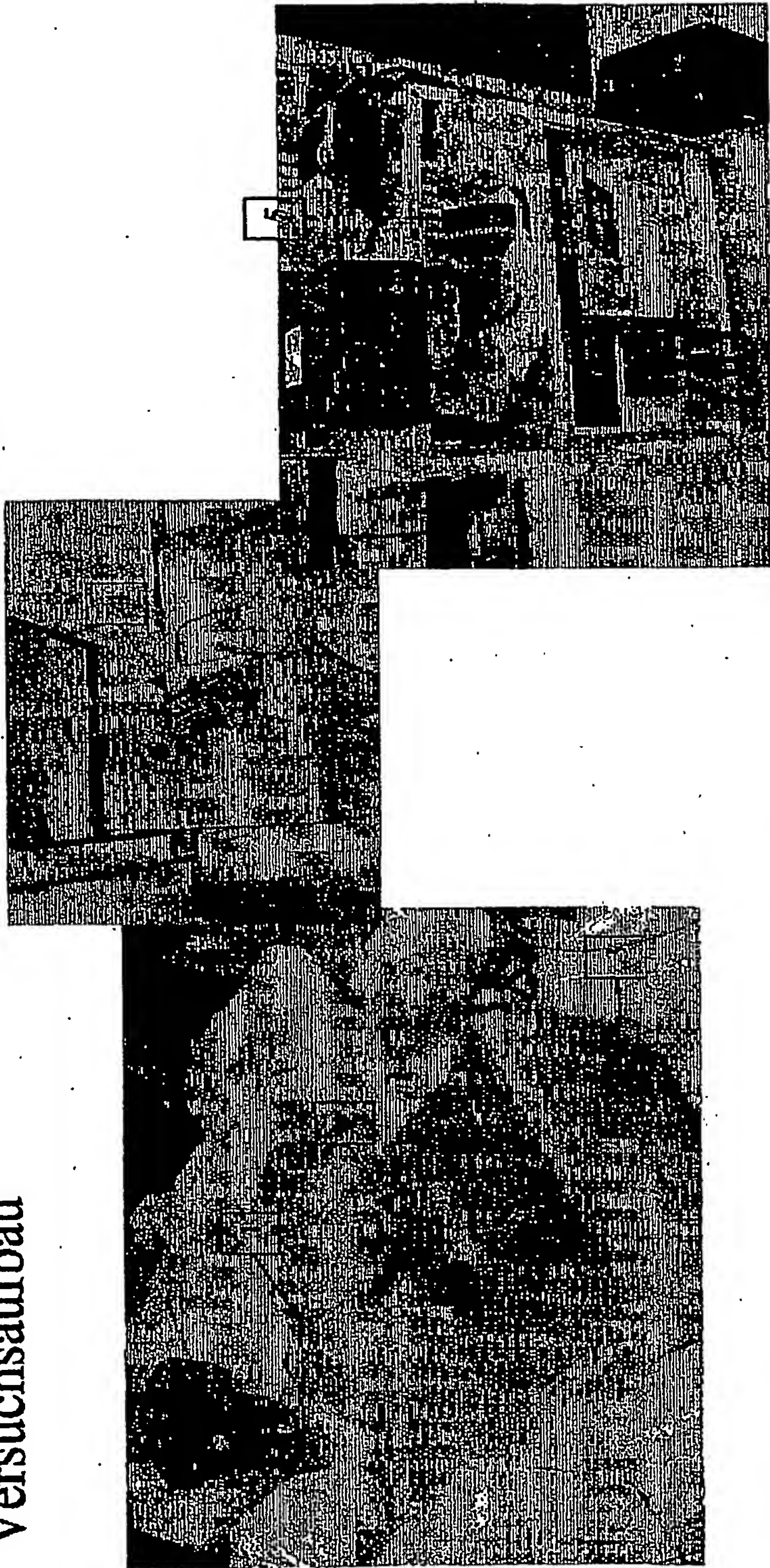
15

Patentansprüche:

Elektroden aus Kohlefaser, dadurch gekennzeichnet, daß sie für elektrophysiologische Diagnostik und Therapie am Herzen verwendet werden.

Elektroden aus Kohlefaser, dadurch gekennzeichnet, daß sie für Stimulatoren verwendet werden.

Versuchsaufbau



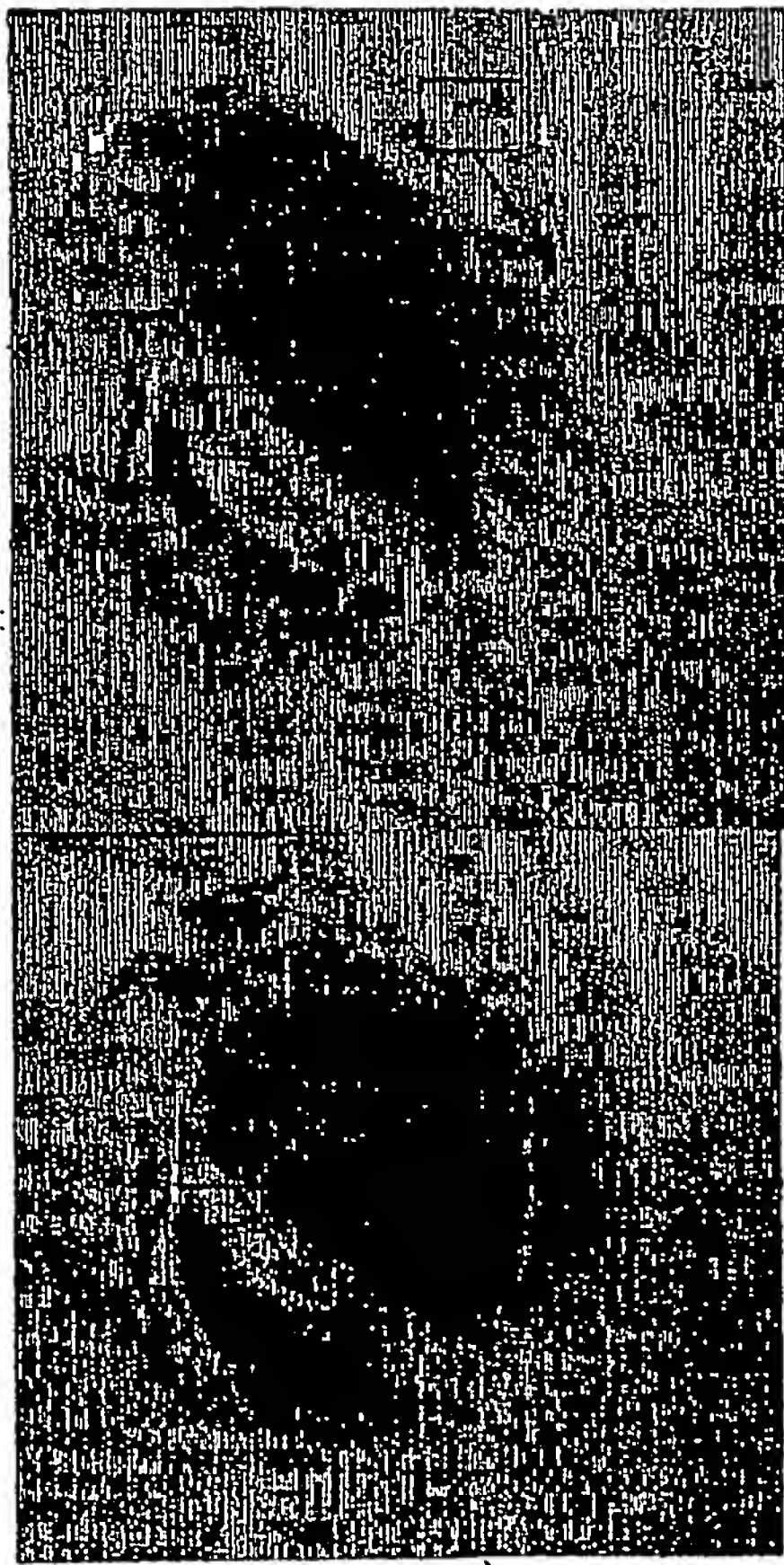
MRT-Messung am Schweineherzen

In Agar-Gel (0.9% NaCl, 170 μ mol/L Omniscan, 1% Agarose)

1-Ablationsdraht, 2-Schweineherz, 3-Nullelektrode, 4-Spitze, 5-
Steuereinheit

Abbildung 3

Vorbereitung - Positionierung



MRT-Messung am Schweinherzen

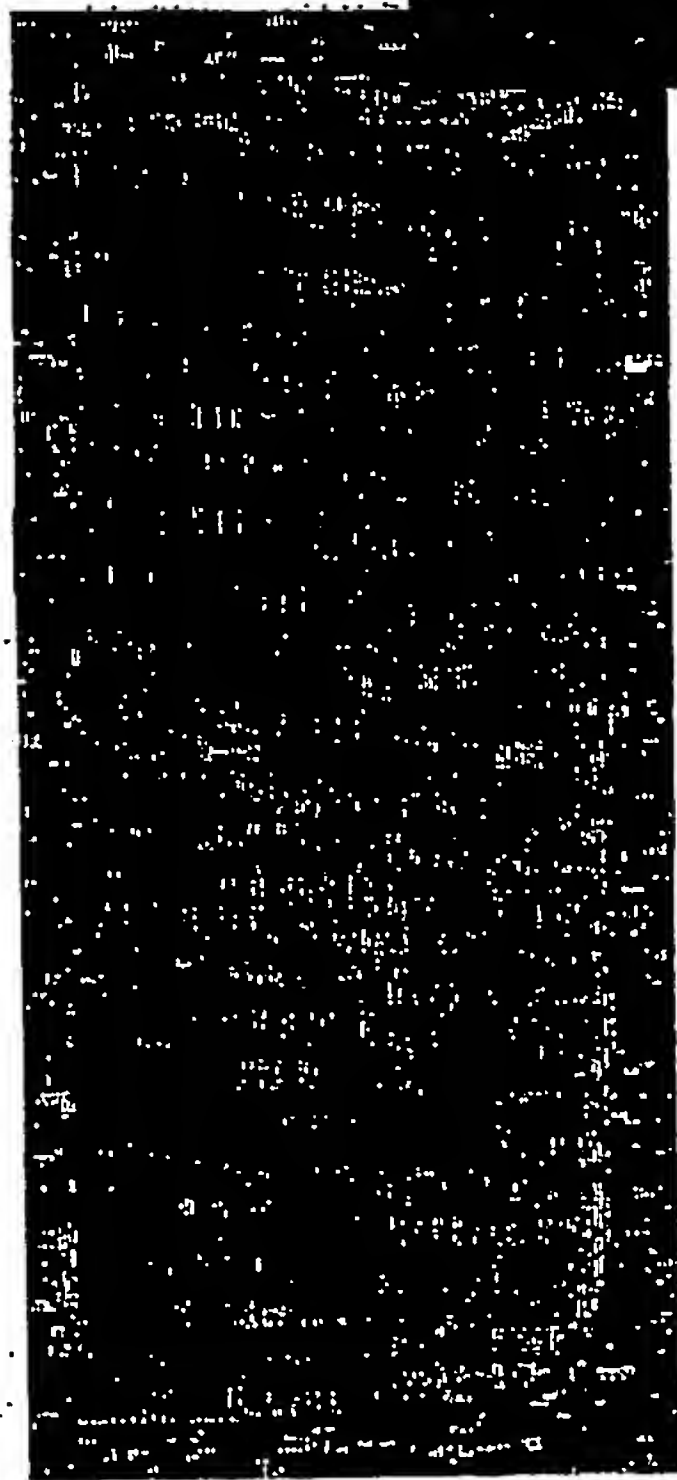
Kontrolle der Drahtspitze (Hier um 90° gebogen dicht am Herzmuskel anliegend).

T1-gewichtete TSE-Messung (2 versch. Ansichten)

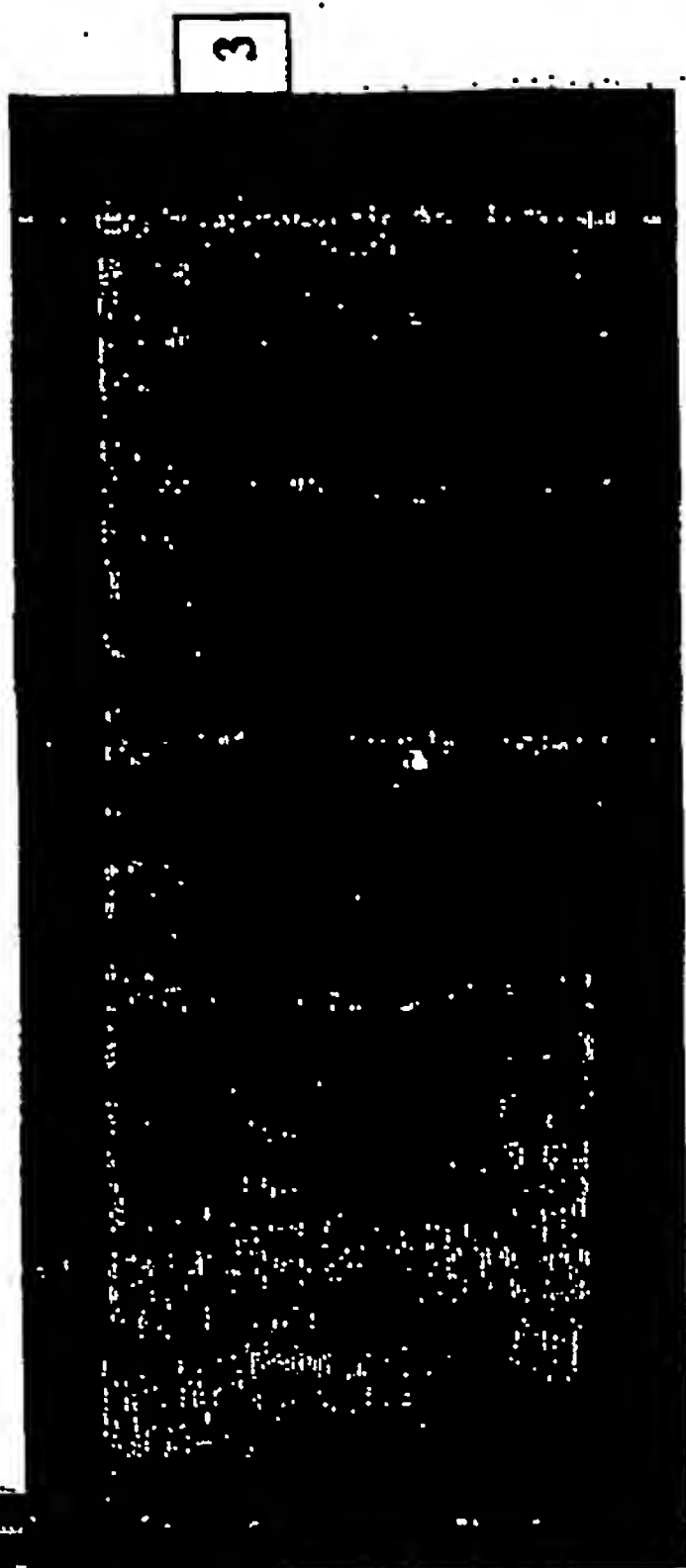
1-Drahtspitze, 2-Zuleitung, 3-Bildartefakt (Rundfunktaster, da Türe offen)

Abbildung 4

Überwachung - Ablation



T1-Karte (Temperatur)



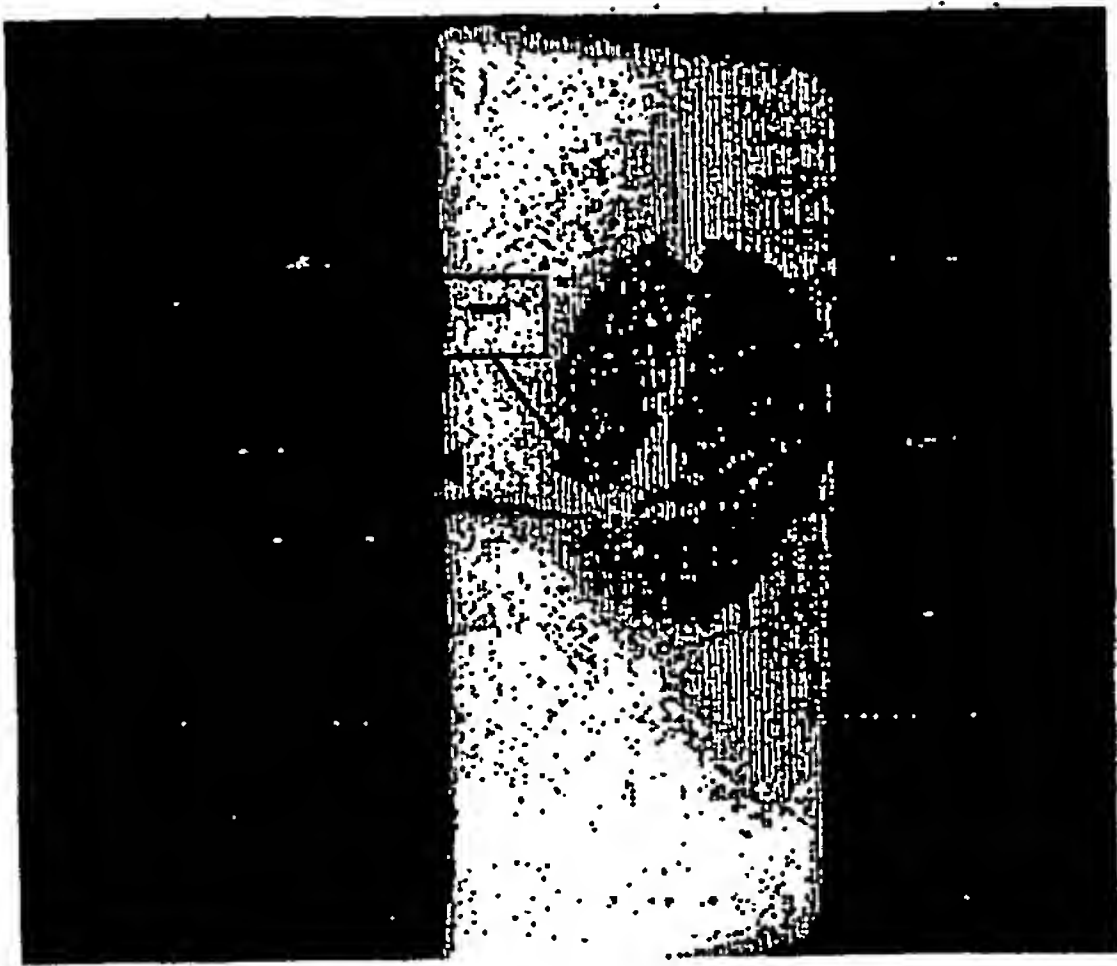
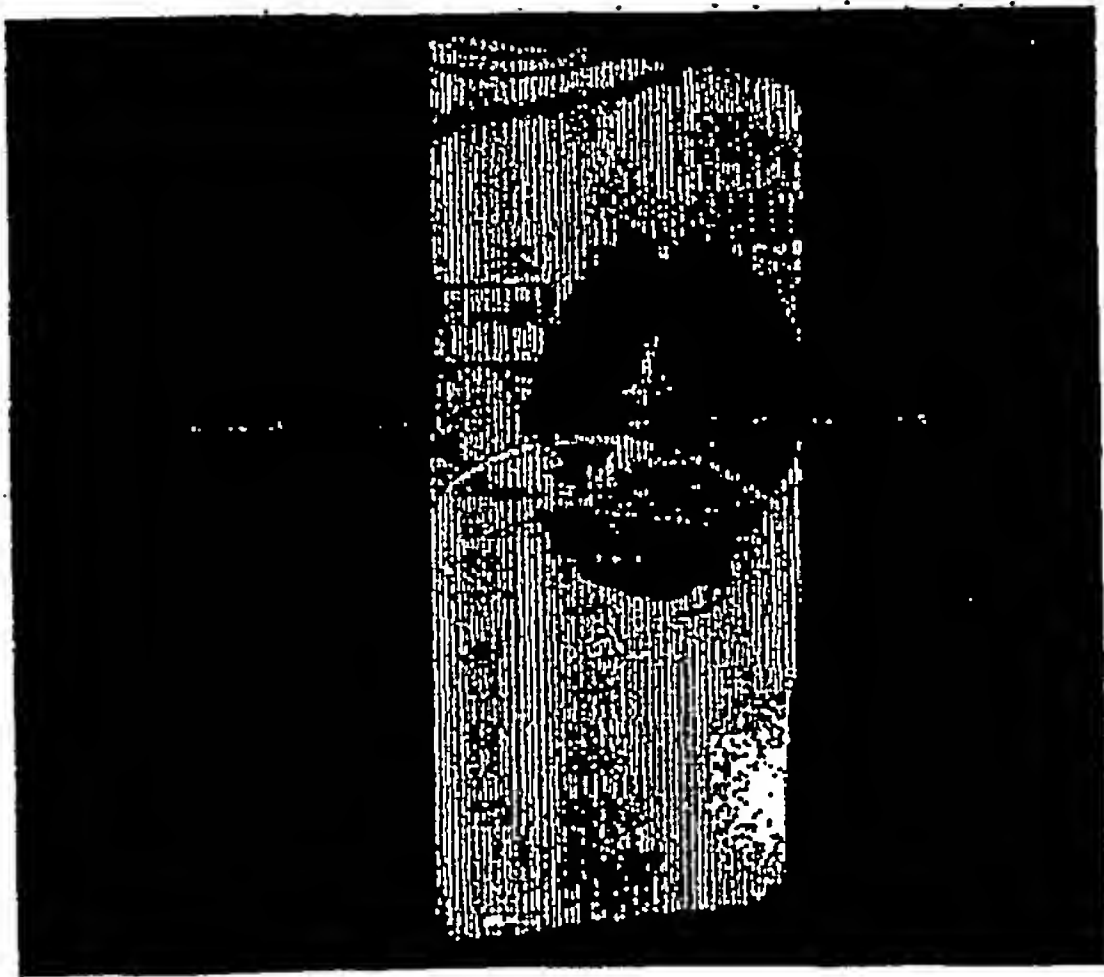
Protonendichte-Karte (Position)
MRT-Messung am Schweinherzen

Während Ablationsvorgang fortwährende T1-Messung zur
Temperaturabschätzung + Lagekontrolle
(Inversion Recovery SnapshotFLASH)

1-Drahtspitze, 2-Zuleitung, 3-Bildartefakt (Rundfunktender, da Türe offen)

Abbildung 5

Kontrolle - Ablationsstelle



MRT-Messung am Schweinherzen

Links: TrueFisp3D (leider kleine Einfaltungen)

Rechts: T2-Haste

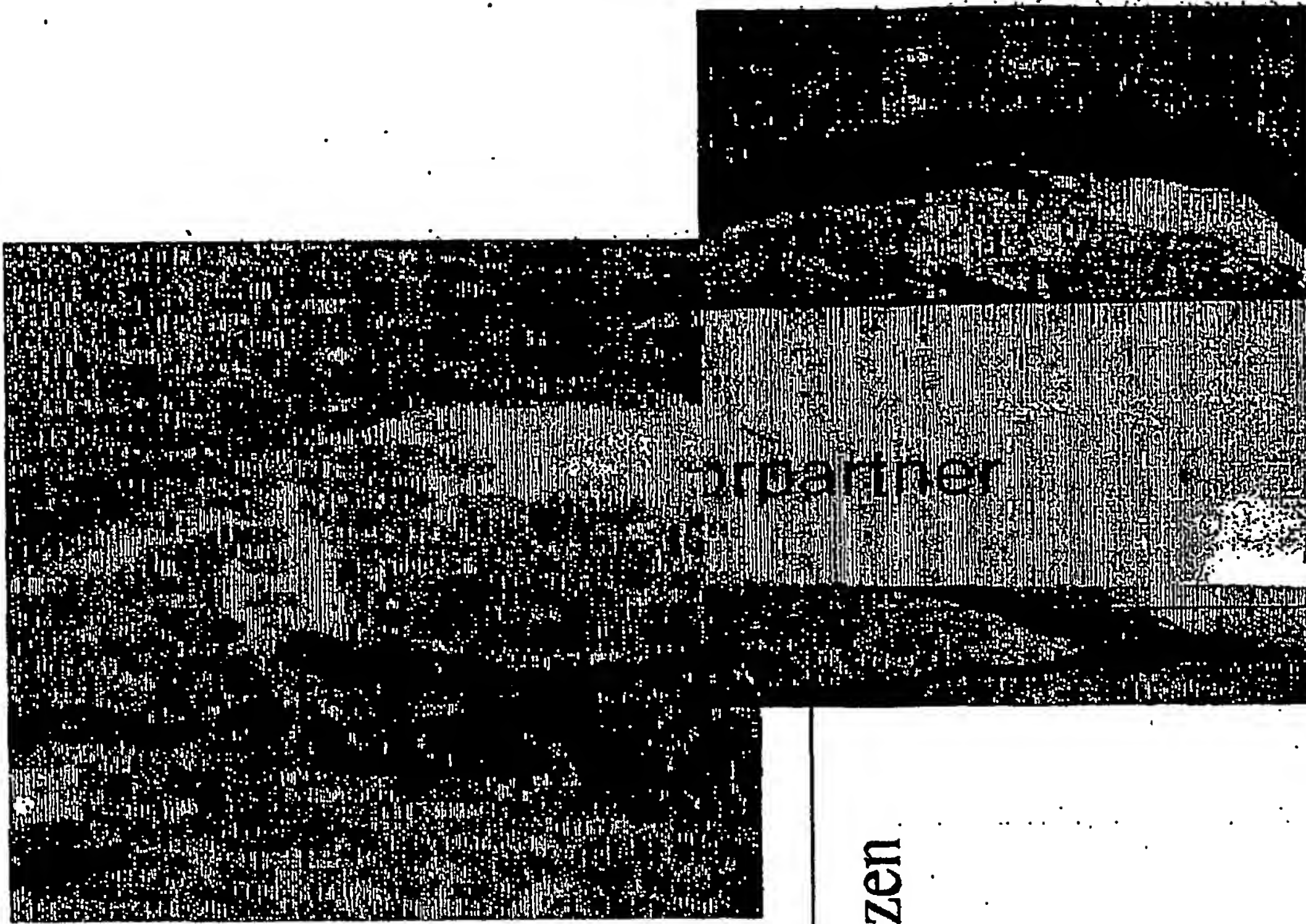
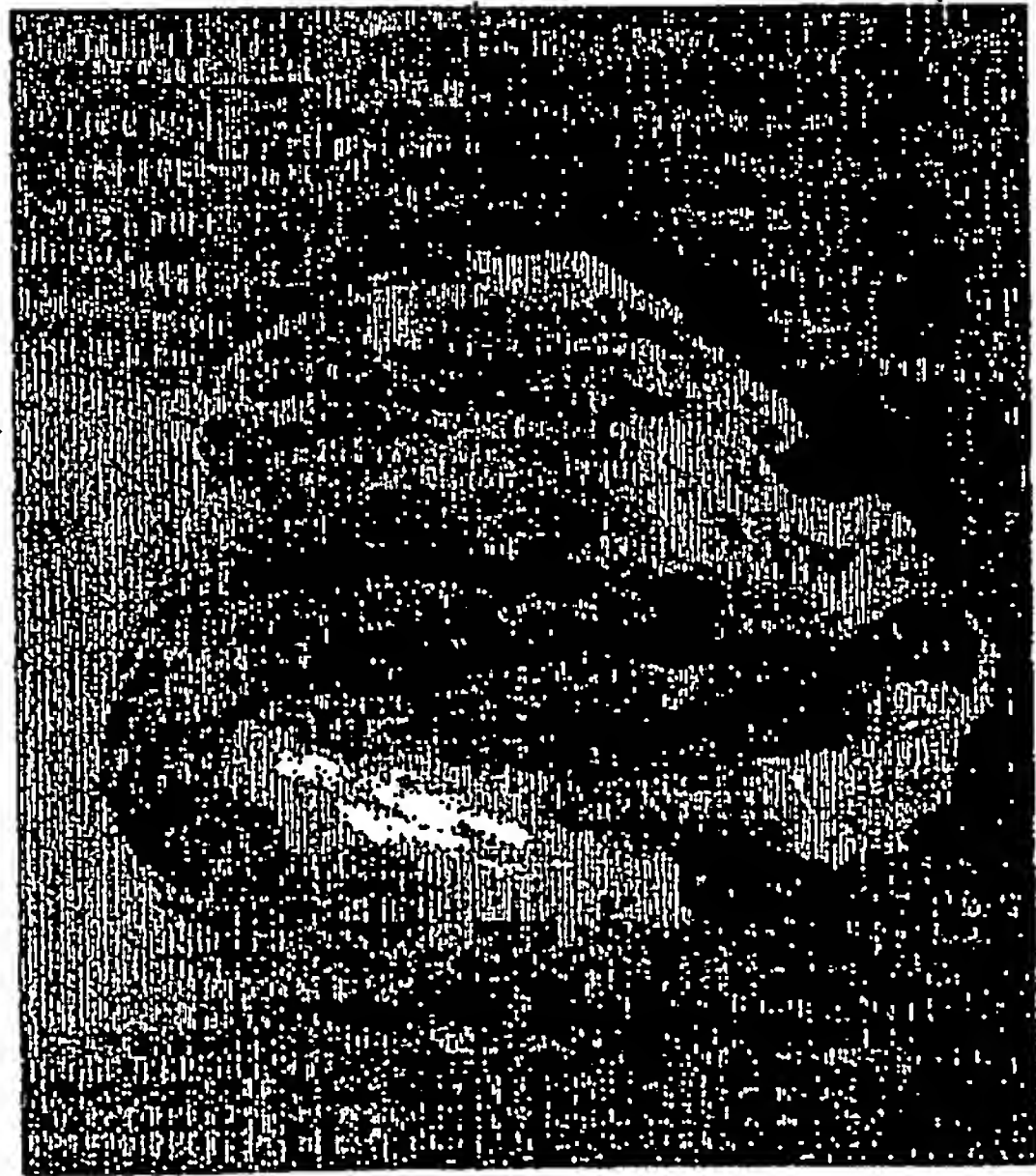
Jeweils nach Ablation (Kontrastierung der Ablationsstelle
nicht an totem Gewebe)

1-Drahtspitze, 2-Zuleitung

Abbildung 6

- 11 -

Kontrolle - Ablationsstelle



MRT-Messung am Schweinherzen

Ablation (Fotographie)

1-Ablation

Abbildung 7

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/EP04/013857

International filing date: 01 December 2004 (01.12.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: DE
Number: 10 2004 010 424.7
Filing date: 01 March 2004 (01.03.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 17 March 2005 (17.03.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

EPC - DG 1

Prioritätsrechtsübertragungserklärung

13. 04. 2005

78

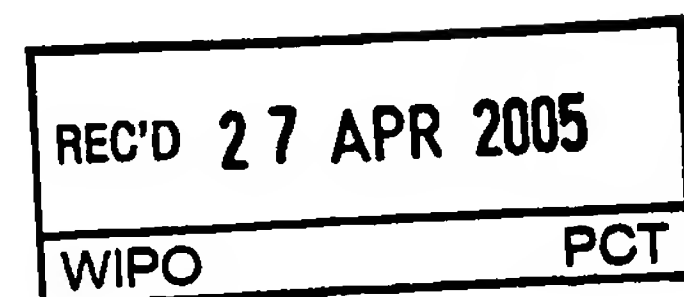
BIOTRONIK GmbH & Co KG ist Inhaberin der durch die Patentanmeldungen

DE 103 566 40.6 [Anmeldetag 01.12.2003]

und

DE 10 2004 010 424.7 [Anmeldetag 01.03.2004]


begründeten Prioritätsrechte.



BIOTRONIK GmbH & Co KG überträgt hierdurch ihr Recht zur Inanspruchnahme der Priorität aus den o. g. Patentanmeldungen auf die

Restate Patent AG , Mühlegasse 18, 6340 Baar, CH

Berlin , 15. 10. 2004
Ort, Datum


BIOTRONIK GmbH & Co KG

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record.**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☒ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.